

卡泊三醇治疗寻常性银屑病的临床疗效观察

吴志华 王慧珍

摘要 目的 探讨卡泊三醇治疗寻常性银屑病的临床疗效。**方法** 选取 2013 年 1 月 ~ 2016 年 6 月于中国人民解放军第一八四医院皮肤科收治的 306 例稳定期寻常性银屑病,随机分成对照组与试验组,每组 153 例。均予消银胶囊、维生素 C、叶酸以及窄谱中波紫外线等基础治疗,对照组再予复方丙酸氯倍他索软膏外敷,试验组在上述基础上再予卡泊三醇软膏外敷。检测血清炎症细胞因子、T 淋巴细胞亚群及皮肤屏障功能指标,评估皮损严重程度(PASI)与皮肤病生活质量指数(DLQI),比较治疗效果。**结果** 与治疗前比较,两组干扰素 γ (IFN- γ)、白介素-2(IL-2)、白介素-17(IL-17)及白介素-18(IL-18)降低($P < 0.01$),CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺升高($P < 0.01$),CD8⁺降低($P < 0.01$),皮脂含量、角质层含水量升高($P < 0.01$),pH 值降低($P < 0.01$),PASI 评分、DLQI 评分降低($P < 0.01$);与对照组比较,试验组 IFN- γ 、IL-2、IL-17 及 IL-18 较低($P < 0.01$),CD3⁺、CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺较高($P < 0.01$),CD8⁺较低($P < 0.01$),皮脂含量、角质层含水量较高($P < 0.01$),pH 值较低($P < 0.01$),PASI 评分、DLQI 评分较低($P < 0.01$),治疗有效率较高($P < 0.01$)。**结论** 卡泊三醇治疗寻常性银屑病效果显著,值得临床推广。

关键词 寻常性银屑病 卡泊三醇 临床疗效

中图分类号 R9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.10.047

Observation on the Curative Effect of Calcipotriol in the Treatment of Psoriasis Vulgaris. Wu Zhihua, Wang Huizhen. The Chinese people's Liberation Army 184 Hospital of Dermatology, Jiangxi 335000, China

Abstract Objective To investigate the effect of calcipotriol in the treatment of psoriasis vulgaris. **Methods** 306 patients with stable psoriasis vulgaris were randomly divided into control group ($n = 153$) and experimental group ($n = 153$). Patients received in 2 groups received Vitamin C, folic acid and narrow-band UVB treatment. The control group was treated with clobetasol propionate ointment, those and in the experimental group was treated with topical ointment of calcipotriol. Scores of PASI and dermatological quality of life (DLQI) were measured, and the therapeutic effect, the serum levels of inflammatory cytokines, T lymphocyte subpopulations and skin barrier function were compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, levels of IFN- γ , IL-2, IL-17 and IL-18 in the two groups decreased ($P < 0.01$), levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ increased ($P < 0.01$), levels of CD8⁺ decreased ($P < 0.01$), levels of sebum content, water content of cuticle increased ($P < 0.01$), levels of PH value decreased ($P < 0.01$), PASI score, DLQI score decreased ($P < 0.01$). Compared with the control group, the levels of IFN- γ , IL-2, IL-17 and IL-18 were lower ($P < 0.01$), levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were higher ($P < 0.01$), levels of CD8⁺ was lower ($P < 0.01$), sebum content, water content of cuticle were higher ($P < 0.01$), PH value was lower ($P < 0.01$), PASI score and DLQI score were lower ($P < 0.01$). **Conclusion** The efficacy of calcipotriol in treating psoriasis vulgaris is significant, worth of clinical promotion.

Key words Psoriasis vulgaris; Calcipotriol; Curative effect

银屑病(psoriasis)是一种表皮过度增生和真皮炎性反应为特征的红斑鳞屑性皮肤病,其病程较长、难以治愈、反复发作,极大程度影响了生存质量^[1]。寻常性银屑病是银屑病最常见的类型,典型皮损为鳞屑性红斑,显微镜下特点为角化过度伴角化不全^[2]。目前尚无一种方案能根治或长期控制本病,选择合适的外用药物、物理或系统用药等手段能有效控制病情。卡泊三醇是维生素 D 衍生物,能有效抑制角质

形成细胞过度增生与分化,为寻常性银屑病的一线外用药物^[3]。白介素-18(IL-18)通过促进 Th1 或 Th2 型免疫反应,在炎症疾病中发挥重要的免疫调节作用^[4]。因此,本研究采用卡泊三醇对寻常性银屑病患者进行治疗,现报道如下。

资料和方法

1. 临床资料:研究对象来自 2013 年 1 月 ~ 2016 年 6 月中国人民解放军第一八四医院皮肤科收治的 306 例稳定期寻常性银屑病患者,并经临床与组织病理学确诊。参照随机数字表法分成两组,每组 153 例。其中对照组男性 112 例,女性 41 例。患者年龄

作者单位:335000 鹰潭,中国人民解放军第一八四医院皮肤科(吴志华);335000 鹰潭,江西省鹰潭市人民医院(王慧珍)

20 ~ 57 岁,平均年龄 47.54 ± 6.29 岁。病程 1 ~ 46 年,平均病程 14.62 ± 2.03 年;试验组男性 107 例,女性 46 例。患者年龄 18 ~ 60 岁,平均年龄 48.12 ± 6.46 岁。病程 1 ~ 50 年,平均病程 15.27 ± 2.12 年。两组寻常性银屑病临床基线特征比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:符合《中华医学会·临床诊疗指南-皮肤病与性病分册》^[5] 相关寻常性银屑病标准:皮损为红色的丘疹、斑疹,可融合成片,边缘明显,覆盖多层银白色鳞屑,刮除鳞屑后有发亮薄膜,再刮除薄膜有点状出血现象,患者年龄 18 ~ 60 岁。本人或家属签署知情同意书,并经医院医学伦理会批准。排除标准:①关节型、脓疱型、红皮病型银屑病;②皮损以面部、头发及外阴等特殊部位分布为主;③入选前 3 个月接受过维 A 酸类、糖皮质激素及免疫抑制剂等系统治疗和紫外线光疗,1 周内予局部治疗;④伴发严重心脏、肝脏、肾脏、甲状腺等基础疾病;⑤妊娠、哺乳期或近期有怀孕计划的女性。

2. 干预方法:均予消银胶囊(陕西摩美得制药有限公司,国药准字 Z20000110)1.5 克/次,口服,每天 3 次。维生素 C 0.2g/次,每天 3 次。叶酸 10 毫克/次,每天 3 次。窄谱中波紫外线每 3 天 1 次。对照组在上述基础上予复方丙酸氯倍他索软膏(江苏自原药业有限公司,国药准字 H20040122),薄薄一层均匀涂于皮损处,每天 2 次;试验组在对照组基础上再予 0.005% 卡泊三醇软膏(重庆华邦制药有限公司,国药准字 H20113541)适量均匀涂于患处,并轻轻按摩,每天 2 次。两组均连续治疗 8 周。

3. 观察指标:(1)血清炎性细胞因子:采集治疗前与治疗 8 周晨起空腹静脉血 3ml,经 3000r/min 离心 15min 后,取上层血清于 EP 管,并置于 -80℃ 冰箱待测。使用酶联免疫吸附试验检测血清炎性相关细胞因子:干扰素 γ (interferon - γ , IFN - γ)、白介素 - 2 (interleukin - 2, IL - 2)、白介素 - 17 (interleukin - 17, IL - 17) 及白介素 - 18 (interleukin - 18, IL - 18),上述指标试剂盒均购自上海恒远生物科技有限公司。(2)外周血 T 淋巴细胞亚群:采取外周静脉血 1ml,加入肝素 (100 μ g/L) 抗凝,免疫荧光染色后使用

美国 BD 公司生产的流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺。(3)皮肤屏障功能:应用 Soft5.5 皮肤六参数测试仪 (MI50/Callegari),于治疗前后同一皮损区域测试,检测皮肤屏障功能相关指标:皮脂含量、角质层含水量以及 pH 值,要求静坐、皮肤保持自然状态 30min,室温控制在 20° ~ 25°,湿度控制在 45% ~ 65%,每项测量 3 次,取其平均值。(4)PASI、DLQI 评分:银屑病皮损严重程度评分法 (PASI)^[6],其中皮损严重程度 = 皮疹红斑 (E) + 鳞屑 (S) + 浸润程度 (T),红斑、鳞屑与浸润严重程度按无、轻、中度、重度、极重度分别计 0、1、2、3、4 分。皮损面积指标 (A) = 皮疹面积/该部位总面积 $\times 100\%$,依据面积指标计 0 ~ 6 分;皮肤病学生活质量指数 (dermatology life quality index, DLQI)^[7],该问卷包括以下 10 个问题:瘙痒和疼痛,尴尬,购物、家庭劳动,衣物、食物,社交、休闲,体育活动,学习、工作,个人关系,睡眠,治疗。每个问题采用 4 级评分法,即无、轻微、中度、重度,分别对应 0、1、2、3 分,满分 30 分,分数越高,提示生活质量越差。(5)疗效评价标准:参照皮损面积与 PASI 评分进行临床疗效评价^[8],如下:痊愈,皮损全部消退,色素沉着或色素减退斑,PASI 评分减少 90% 以上;显效,皮损大部分消退,PASI 评分减少 60% 以上;好转,皮损部分消退,PASI 评分减少 20% 以上;无效,皮损消退不明显,症状未被控制,甚至加重,PASI 评分减少 20% 以下。治疗有效率 (%) = (痊愈例数 + 显效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

4. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验,等级资料以 (%) 表示,采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血清炎性细胞因子:与治疗前比较,两组血清 IFN - γ 、IL - 2、IL - 17 以及 IL - 18 水平均显著降低 ($P < 0.01$);与治疗 8 周对照组比较,试验组 IFN - γ 、IL - 2、IL - 17 以及 IL - 18 水平均显著降低 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 两组血清炎性细胞因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IFN - γ (pg/ml)	IL - 2 (pg/L)	IL - 17 (pg/ml)	IL - 18 (ng/ml)
对照组	153	治疗前	218.76 $\pm$ 30.48	10.74 $\pm$ 1.49	122.39 $\pm$ 17.27	15.17 $\pm$ 2.09
		8 周后	190.33 $\pm$ 26.62 *	6.83 $\pm$ 0.88 *	103.42 $\pm$ 12.36 *	11.82 $\pm$ 1.56 *
试验组	153	治疗前	219.07 $\pm$ 30.81	10.80 $\pm$ 1.51	123.03 $\pm$ 17.40	15.20 $\pm$ 2.13
		8 周后	171.12 $\pm$ 22.54 **	5.57 $\pm$ 0.62 **	90.29 $\pm$ 10.54 **	8.69 $\pm$ 1.14 **

与治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组比较, # $P < 0.01$

2. 外周血 T 淋巴细胞:与治疗前比较,两组外周 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著升高 ($P < 0.01$), CD8⁺ 水平显著降低 ($P <$

0.01);与治疗后 8 周对照组比较,试验组 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著较高 ($P < 0.01$), CD8⁺ 水平显著较低 ($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组血外周 T 淋巴细胞水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	153	治疗前	52.07 ± 7.13	27.26 ± 3.52	28.77 ± 4.07	1.03 ± 0.12
		治疗后 8 周	58.86 ± 8.33 [*]	36.28 ± 5.02 [*]	24.52 ± 3.41 [*]	1.42 ± 0.18 [*]
试验组	153	治疗前	51.94 ± 7.20	27.19 ± 3.60	28.84 ± 4.10	1.02 ± 0.12
		治疗后 8 周	69.27 ± 9.62 ^{*#}	41.14 ± 5.64 ^{*#}	20.56 ± 2.36 ^{*#}	1.83 ± 0.24 ^{*#}

与治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与对照组比较,[#] $P < 0.01$

3. 皮肤屏障功能:与治疗前比较,两组皮肤屏障功能指标皮脂含量、角质层含水量均显著升高 ($P < 0.01$),pH 值显著降低 ($P < 0.01$);与治疗后 8 周对

照组比较,试验组皮脂含量、角质层含水量均显著较高 ($P < 0.01$),pH 值显著较低 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组皮肤屏障功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	皮脂含量 (μg/cm ²)	角质层含水量 (%)	pH 值
对照组	153	治疗前	63.58 ± 8.69	6.69 ± 0.84	6.74 ± 0.92
		治疗后 8 周	86.76 ± 11.38 [*]	15.42 ± 2.09 [*]	5.84 ± 0.76 [*]
试验组	153	治疗前	63.50 ± 9.01	7.02 ± 0.90	6.79 ± 0.96
		治疗后 8 周	102.82 ± 14.54 ^{*#}	22.37 ± 3.13 ^{*#}	4.90 ± 0.64 ^{*#}

与治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与对照组比较,[#] $P < 0.01$

4. PASI、DLQI 评分:与治疗前比较,两组 PASI 评分、DLQI 评分均显著降低 ($P < 0.01$);与治疗后 8 周对照组比较,试验组 PASI 评分、DLQI 评分均显著较低 ($P < 0.01$),见表 4。

5. 临床疗效:8 周后,对照组治疗有效率 81.70%,试验组治疗有效率 88.89%,差异有统计学意义 ($Z = -2.874, P < 0.01$),见表 5。

表 4 两组 PASI、DLQI 评分的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	PASI	DLQI
对照组	153	治疗前	13.74 ± 1.79	12.18 ± 1.61
		治疗后 8 周	5.92 ± 0.77 [*]	6.47 ± 0.83 [*]
试验组	153	治疗前	13.80 ± 1.82	12.20 ± 1.70
		治疗后 8 周	4.09 ± 0.46 ^{*#}	4.64 ± 0.56 ^{*#}

与治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与对照组比较,[#] $P < 0.01$

表 5 两组临床疗效的比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	好转	无效	治疗有效率 (%)
对照组	153	55(35.95)	70(45.75)	16(10.46)	12(7.84)	81.70
试验组	153	79(51.63)	57(37.25)	10(6.54)	7(4.58)	88.89

6. 安全性评价:均未发生严重不良反应,对照组发生红斑 3 例、瘙痒 2 例、脱屑 1 例;试验组发生红斑 2 例、灼热 2 例,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。上述症状在停药或减量后很快缓解,未影响继续治疗。

讨 论

银屑病是一类免疫细胞介导的慢性炎症性疾病,临床主要分为寻常性、脓疱性、关节型以及红皮病型,而寻常性银屑病是最常见类型。卡泊三醇是一种维

生素 D₃ 衍生物,具有抑制表皮角质形成细胞增生及中性粒细胞积聚、诱导表皮细胞分化、局部免疫调节,促进斑块消退等作用,是临床寻常性银屑病静止期的外用一线药物^[9]。但长期大剂量使用能导致局部皮肤出现皮肤激惹、光敏感等不良反应,且经皮吸收过多可引起血钙升高^[10]。在疗效比较上,试验组优于对照组 ($P < 0.01$),佐证了卡泊三醇乳膏治疗寻常性银屑病有效,值得推广应用,与王家庆报道一致^[11]。

银屑病是一种以红斑鳞屑为主的慢性炎症性皮

皮肤病,其病因与病机比较复杂。目前认为,T 细胞及其产生的细胞因子在本病发病中起着关键作用^[12]。因此,外周血 IFN- γ 、IL-2 等炎性细胞因子指标均会发生变化。IFN- γ 、IL-2 主要由 Th1 细胞分泌,可随着炎症严重程度而发生变化,并与机体免疫功能密切相关。IL-23/IL-17 炎性反应轴在炎性反应疾病中起关键作用,越来越多的证据证实上述反应轴参与银屑病的发病^[13]。IL-17 参与了中性粒细胞在银屑病皮损中的浸润。形成持久的炎性反应,最终演变为皮肤的慢性炎症损害。本病伴 T 淋巴细胞数量增多,从而刺激炎性细胞因子水平提高,进而激化 IL-18 浓度异常,加重单核细胞的浸润效果。相关文献证实,IL-18 水平异常与皮肤银屑病角质细胞的异常增殖明显相关^[14]。试验组 IFN- γ 、IL-2、IL-17、IL-18 水平均低于对照组($P < 0.01$),原因可能与促进淋巴细胞和单核细胞结合,抑制机体免疫应答,从而抑制炎症反应的进一步发展,促进皮疹的消退。

银屑病的病因与免疫、遗传、环境等多种因素相关,并与 T 淋巴细胞调节紊乱有关^[15]。T 淋巴分泌的细胞因子通过调节角质形成细胞凋亡,尤其是在形成银屑病皮损过程中具有重要作用。T 细胞激活释放大细胞因子,增强活化 T 细胞的租用,从而导致 T 细胞介导的恶性循环^[16]。CD4⁺ 在银屑病发病中起到关键性作用,CD8⁺ 通过直接抑制 B 细胞,在银屑病皮损消退过程中出现 CD4⁺ 增多和 CD8⁺ 减少^[17]。CD4⁺ 在皮肤局部聚集,为 CD8⁺ 进一步活化提供基础,而 CD8⁺ 的活化最终触发银屑病复杂的级联反应。T 淋巴细胞经活化与迁移至病变皮肤,产生 INF- γ 、IL-2 等因子。此外,还能将抗原递呈给 CD4⁺,活化并释放 IL-6、IL-8 等,从而发挥促增殖功能,进而促进本病细胞和分子生物的链式反应而加重皮损。试验组外周 T 淋巴细胞亚群优于对照组($P < 0.01$),提示了卡泊三醇通过抑制皮肤组织炎症免疫活性细胞,从而调节病变皮损表皮细胞异常分化和增生,最终发挥调控病变部位的免疫与炎症反应的作用。

银屑病发病机制不清,但皮肤屏障功能被破坏是其中之一。其由表皮细胞间广泛的脂蛋白基质交联所够构成的一种非渗透性屏障,对皮肤具有保护作用^[18]。皮肤屏障功能的好坏主要体现于皮脂含量、角质层含水量、pH 值等几个方面^[19]。结构性脂类是构成皮肤屏障的重要组分,不仅能润滑皮肤,还能减少皮肤表面的水分蒸发,故皮肤水分与皮肤脂质密切

联系。皮肤表面 pH 值伴随皮肤干燥程度的增加而升高,从而影响角质形成细胞的代谢,导致角质形成细胞增生和分化异常。因此,检测皮脂含量、角质层含水量、pH 值等对判断乃至整个机体生物状态具有重要参考价值。试验组 PASI 评分与 DLQI 评分低于对照组($P < 0.01$),表明卡泊三醇经调节角质层脂质成分,增加皮肤的蓄水能力,从而改善皮肤屏障功能,进而提高银屑病患者生活质量。

综上所述,卡泊三醇通过抑制寻常性银屑病的病变皮肤的免疫反应和炎性反应,以及调整皮损处皮肤屏障功能,利于红斑鳞屑等症状的消退,从而提高生活质量,是一种治疗寻常性银屑病安全有效的手段,具有重要临床应用价值。

参考文献

- 卢晓燕,甘才斌,张晓宁.消银方联合钙泊三醇倍他米松软膏维持治疗寻常型银屑病 45 例[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(13):193-196
- 许丽,程培华,蒙坚.复方甘草酸甘联合阿维 A 治疗寻常型银屑病的 Meta 分析[J].实用老年医学,2014,28(3):204-207
- 曾碧君,罗美俊子.桃红四物汤、卡泊三醇软膏联合薇诺娜柔润保湿霜治疗血瘀证寻常型银屑病的临床观察[J].中医药导报,2015,21(11):31-33
- 温静,陈宏,薛梅,等.寻常性银屑病患者外周血中白介素 18 及白介素 27 的水平变化[J].临床皮肤科杂志,2015,44(10):611-614
- 中华医学会.临床诊疗指南-皮肤病与性病分册[M].北京:人民卫生出版社,2006:109
- 何渊民,杨艳,廖勇梅,等.复方青黛丸联合阿维 A 及卡泊三醇治疗中、重度寻常性银屑病 34 例临床观察[J].中国皮肤性病学杂志,2016,30(7):769-770
- 王洁,徐蓉,李斌.加味芩珠凉血方联合他扎罗汀凝胶治疗血热证寻常型银屑病的疗效观察[J].上海交通大学学报(医学版),2016,36:11:1610-1612
- 万焰,蒋亚辉,杨和荣,等.中药药浴联合 NB-UVB 治疗寻常性银屑病临床观察[J].四川中医,2015,33(9):132-134
- 蒋宁兰,席建元,李小鹏,等.银屑平丸联合卡泊三醇软膏治疗寻常型银屑病静止期的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2016,36(7):55-57
- 杨洁.多磺酸粘多糖乳膏封包联合卡泊三醇乳膏治疗寻常性银屑病疗效观察[J].海南医学,2016,27(18):3051-3053
- 王加庆.卡泊三醇治疗寻常性银屑病疗效观察[J].中国实用医药,2014,9(30):145-146
- 宋红霞,薛晓东.消银汤联合窄谱中波紫外线治疗寻常型银屑病血热证疗效及其对外周血 IL-17、IL-23、IL-6 水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(5):192-196
- 陈文辉,刘元林,李晓鹏.IL-23/IL-17 轴对寻常型银屑病病情的影响[J].东南国防医药,2014,16(3):284-286

(转第 59 页)

讨 论

ISO 是一个强 β 受体激动剂,在大量实验研究中被应用并得到公认。本实验采用 ISO 5mg/kg 共 9 天诱发小鼠心肌缺血损伤,结果发现小鼠血中 SOD 活性降低,MDA 含量增高,提示动物循环系统存在氧化应激损害;还存在 LDH 活性增高、HW/BW 指数升高现象和肌细胞变性,肌原纤维变性或凝固性坏死等病理改变。这些结果均提示异丙肾上腺素可引起模型动物小鼠心肌损伤。

Klotho 基因是近期发现并具有抗衰老作用的基因,主要存在于肾脏及脑组织中,通过基因表达,产生膜结合型和分泌型两种蛋白质^[3]。研究发现其可通过抑制细胞内胰岛素/胰岛素样生长因子-1 (insulin/IGF-1) 信号级联放大效应、抗氧化应激、减少血管内皮细胞的凋亡、保护血管内皮细胞、影响细胞信号转导通路等作用对心血管疾病起到防治作用,从而改善长期预后^[4~7]。

曲美他嗪 (trimetazidine, TMZ) 主要通过抑制游离脂肪酸代谢,增加葡萄糖代谢,增加心肌能量供应,是一种抗心肌缺血的新药。TMZ 能提供代谢性心肌细胞保护作用,主要是通过减少细胞内 H^+ 、 Ca^{2+} 、 Na^+ 的超载,提高乳酸的利用率,减少细胞的酮体产生,有效抑制缺氧所致的细胞酸中毒来实现的。在实验性心肌缺血模型中,TMZ 可改善心肌收缩力,缩小梗死面积;抑制细胞内 pH 值和 ATP 的降低;减少中性粒细胞堆积及心肌细胞内氧自由基的产生,抑制自由基对心肌细胞的损害,增加心肌细胞对低氧应激的耐受能力,维持线粒体的正常功能,保护心肌细胞。本实验中 TMZ 组显著降低 ISO 诱导所致心肌损伤后血浆 LDH 活性、MDA 含量及心脏指数比,提高 ISO 诱导心肌损伤后血浆 SOD 活力,组织形态学观察显示,曲美他嗪给药后,小鼠心肌组织明显趋于正常,肌纤维紊乱和心肌间质成纤维细胞增生明显减少,小鼠的心肌间质及血管壁胶原纤维数量减少,说明 TMZ

对 ISO 诱导的小鼠心肌多方面损伤均有明显的改善和保护作用。

本研究进一步观察到,曲美他嗪可升高血 Klotho 水平,相关分析表明,Klotho 与炎症标志物 LDH 及氧化标志物 MDA 呈明显负相关,与具有抗氧化能力的 SOD 呈正相关,提示 Klotho 与机体抗氧化密切相关,说明曲美他嗪可上调 Klotho 基因表达并减轻心肌损害^[8]。综上所述,本研究初步结果显示曲美他嗪上调 Klotho 与减轻氧化损伤有关,可能是其心肌损伤的保护机制之一,确切机制有待于开展更深入的研究予以阐明。

参考文献

- 1 Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, *et al.* Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing [J]. *Nature*, 1997, 390(6655): 45-51
 - 2 Tang R, Zhou Q, Liu Z, *et al.* Effects of fosinopril and losartan on renal Klotho expression and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats [J]. *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban*, 2011, 36(1): 27-33
 - 3 Kokkinaki M, Abu-Asab M, Gunawardena N, *et al.* Klotho regulates retinal pigment epithelial functions and protects against oxidative stress [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(41): 16346-16359
 - 4 Yang K, Nie L, Huang Y, *et al.* Amelioration of uremic toxin indoxyl sulfate-induced endothelial cell dysfunction by Klotho protein [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 215(2): 77-83
 - 5 Rakugi H, Matsukawa N, Ishikawa K, *et al.* Anti-oxidative effect of Klotho on endothelial cells through cAMP activation [J]. *Endocrine*, 2007, 31(1): 82-87
 - 6 Kitagawa M, Sugiyama H, Morinaga H, *et al.* A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56695
 - 7 Donate-Correa J, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernandez C, *et al.* Fibroblast growth factor23/Klotho system in the context of cardiovascular damage [J]. *Med Clin (Barc)*, 2013, 140(9): 420-423
 - 8 Oh HJ, Nam BY, Lee MJ, *et al.* Decreased circulating klotho levels in patients undergoing dialysis and relationship to oxidative stress and inflammation [J]. *Perit Dial Int*, 2015, 35(1): 43-51
- (收稿日期:2017-01-22)
(修回日期:2017-02-20)
-
- (接第 193 页)
- 14 王生. 活血化瘀中药对寻常性银屑病患者白介素-18 及尿酸影响的大样本研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(8): 982-984
 - 15 牛瑞菊. 阿维 A 联合窄谱中波紫外线对寻常型银屑病患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(11): 1594-1596
 - 16 岳致丰, 韩雪松, 尹冬, 等. 复方甘草酸苷联合 NB-UVB 对寻常型银屑病患者 T 淋巴细胞亚群及相关细胞因子的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(18): 2157-2159
 - 17 陈国生, 沈观妍, 黄育青, 等. 窄谱中波紫外线联合阿维 A 对寻常型银屑病患者 T 淋巴细胞免疫功能影响的探讨 [J]. *中国医药导报*, 2014, 11(17): 46-49
 - 18 李双, 谭茜, 李惠, 等. 卡泊三醇联合保湿润肤剂对寻常性银屑病皮肤屏障功能的影响 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2014, 43(4): 210-214
 - 19 汪海珍, 张予晋, 杨志波. 润肤保湿软膏对血虚风燥证银屑病皮肤屏障功能干预作用及机制的研究 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(6): 78-81
- (收稿日期:2017-01-20)
(修回日期:2017-02-19)